

薬剤紹介

ハ プ ト グ ロ ビ ン

佐々木 和郎* 劔物 修*

はじめに

ハプトグロビン (Hp) はヘモグロビン (Hb) と特異的に結合する糖蛋白であり, Hp-Hb 複合体は正常腎糸球体を通過しない¹⁾²⁾ ため溶血性疾患などで腎保護的に作用する³⁾ ものとして, その臨床応用が期待されていた. 昨年, ヒトハプトグロビン製剤 (ハプトグロビン注—ミドリ®) が発売され臨床応用が可能になったので簡単に紹介する.

1. 歴 史

Hp は1938年に Polonovski と Jala が Hb 溶液に血清を添加するとペルオキシダーゼ活性が増強されることを観察し, 1940年にこの現象が α_2 -糖蛋白によることを発見してハプトグロビンと名付けた. 1955年に Smithies はデンプンゲル電気泳動により Hp が三種に分かれることを発見し, 遺伝型質としての意義を報告して以来遺伝学的立場から注目された. 1957年に Laurell らが溶血性疾患で Hp が容易に減少, 消失することを見出してから, 臨床的にも注目されるようになった. 更に最近では肝疾患や炎症性疾患, 癌などでも増減することが示され, 病態生理学的な立場からも興味を持たれるようになった.

2. 物理化学的性状

Hp は α 鎖と糖が結合した β 鎖の小大2つのペプチド鎖が2個ずつ SS 結合して成り立っているが (図1), α 鎖には α_1 鎖と α_2 鎖の2種類がある. Hp の表現型はこの α 鎖の相違で決まり,

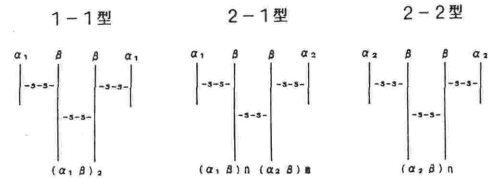


図1 ハプトグロビンの構造と示性式

α 鎖, β 鎖2本ずつが対になる構造

α 鎖は α_1, α_2 の2種類, β 鎖は1種類でその組合せにより3つの遺伝型が存在する.

Hp 1-1 型は $(\alpha_1 \beta)_2$ で分子量100,000, Hp 2-1 型は $(\alpha_1 \beta)_n (\alpha_2 \beta)_n$, Hp 2-2 型は $(\alpha_2 \beta)_n$ で重合体分子量はそれぞれ約200,000と約400,000とされる. ヒトハプトグロビンは分子量約430,000で Hp の重合体である Hp 2-1 型と Hp 2-2 型を主としたものであると考えられている. 本剤は黄褐色澄明な液体であり, 安定な pH 域は5.0~10.5で, 冷室 (2~10°C) 保存27ヶ月では安定な性状を示す.

3. 生物学的意義

Hp は溶血によって遊離した Hb と特異的かつ不可逆的に複合体を形成する. Hp-Hb 複合体は分子量155,000以上となり糸球体を通過しにくい. ため, 腎より排泄されることなく肝のクッパー細胞や細網内皮系細胞にとり込まれて代謝される. この代謝による Hp-Hb 複合体の血中からの消失はきわめて早く, 消失速度は 0.3~0.8 g/時間, 血漿半減期は 9~30分といわれる²⁾. このような Hp の特性を考えると, Hp は Hb 代謝と深く関係し, Hp-Hb 複合体をつくることにより Hb の尿中排泄と鉄分の消耗を防ぎ, 同時に Hb による腎尿細管閉塞を予防している⁴⁾ と考えられる.

* 北海道大学医学部麻酔学教室

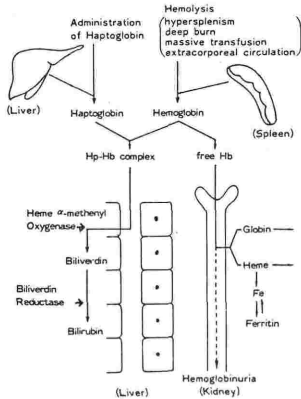


図2 ハプトグロビンとヘモグロビンの代謝過程 (文献5)より引用)

Hp は主として肝の実質細胞で生成されるがそのほかに脾、リンパ節、胸線などの細網内皮系組織でつくられる。血清中の正常値は、成人で 150 mg/dl, 新生児で 20~55 mg/dl である。多くは血管内に分布しているが、脳脊髄液や胆汁、唾液などにも少量存在している。1日に 23 mg/kg の割合で代謝されているが、生体内半減期は平均 3.5日といわれている。

Hp が Hp-Hb 複合体を形成して、減少すると血清 Hp が正常値に戻るのに 5~7 日間を要す。このことは臨床の場で血清 Hp が急速に代謝しても代償的な速やかな生合成がなされないことを意味している。図2⁵⁾に Hb の代謝を示すがこの図では Hp が鉄と Hb の生体内保護に果たす役割がわかる。

4. 臨床的意義

Hp は種々の病態により減少あるいは増加を示す。このために疾患の診断と予後を知る一つの指標となり得る点が大きな臨床的意義と考えられる。

●血清 Hp の減少する疾患

①血清 Hp の生成障害

急性~慢性肝炎, 劇症肝炎, 肝硬変, 肝癌, 急性ウィルス性肝炎, 妊婦, 排卵期, 新生児

②血清 Hp 代謝亢進

高度溶血(輸血, 人工心肺, 心弁膜症)
溶血性貧血
異常ヘモグロビン血症
特発性血小板減少症

尿毒症, 真性多血症
脾機能亢進症, バンチ症候群

③薬物投与

エストロゲン
甲状腺剤
ビタミンC

●血清 Hp の増加する疾患

①血清 Hp 生成促進

急性及び慢性感染症
リウマチ性疾患, 急性白血病
悪性腫瘍(ホジキン病), 癌(胃, 肝, 肺)
ネフローゼ症候群
閉塞性黄疸, 亜急性甲状腺炎
月経期, 外傷

②薬物投与

ACTH, コーチゾン, アンドロゲン,
PEG₂
抗甲状腺ホルモン

③その他

喫煙者, 高齢者

このように血清 Hp 値は疾患や病態で変化するが、いずれにしろ赤血球崩壊により遊離する Hb 代謝と密接な関係がある。他の血漿蛋白成分の変動と組み合わせるとより診断的意義を持ったことになる。遺伝型の鑑定に法医学領域でも用いられる⁶⁾。

5. 臨床応用

Hp の臨床応用は溶血性疾患に対して広く行われており、大城ら⁷⁾による多施設における共同研究に詳しい。それによると溶血による腎不全の病因には以下の4つの因子が考えられる。

- 1) Hb あるいは globin cast が尿細管腔を閉塞し腎障害をおこす。
- 2) ショックにより腎皮質への血流が髄質へシフトするために腎障害をおこす。
- 3) Hb などの腎毒性物質が尿細管基底膜を損傷し腎障害をおこす。
- 4) 溶血に伴い凝固因子が活性化され、血管内凝固症候群を併発し、糸球体に多数のフィブリン血栓が形成され腎障血流害から腎障害をきたす。

血漿 Hb 濃度は Hp の Hb との結合力を上回る濃度で存在すると遊離 Hb となり、分子量

32,000の Hb $\alpha\beta$ の二量体となり腎糸球体で濾過される。この Hb が近位尿細管での再吸収閾値 (20~60 mg/dl) をこえると尿中に排泄されて赤色のヘモグロビン尿となる。このような腎毒性を示す遊離 Hb を無毒化するには、Hp-Hb 複合体を形成して肝で代謝させる特性をもつ Hp の投与が期待される。そこでかれらは熱傷、輸血後溶血、不適合輸血、溶血性疾患、体外循環、血液透析の際に Hp を用いてみた。その結果、血色素尿症が完全に消失した有効例はそれぞれ83.9%、100%、100%、100%、97.5%、0%となり、血液透析を除いて極めてよい成績が示された。熱傷では83.9%と他の症例に比べややわる有効率であったが、広範囲熱傷、深達性熱傷が多く予想以上の溶血のため Hp の投与量が少なかったためであるとしている。血液透析例では原疾患の重症度のため Hp が無効であったという。

長柄ら⁸⁾ は成人開心術症例24例に Hp 200~300 mg の投与を行い非投与39例と比較してヘモグロビン尿防止効果を報告している。それによると非投与群でヘモグロビン尿陽性が平均体外循環時間102±55分で22例、投与群では99±44分の体外循環時間で全例ヘモグロビン尿陰性であり、Hp のヘモグロビン尿防止効果は明らかであった。

6. 投与法

ヒトハプトグロビンは1瓶 100 ml 中2,000単位含まれ、1単位は 1 mg の Hb を結合する。(Hp の Hb 結合能は Hp 1.3 mg に Hb 1 mg が結合する) 常用量は通常成人で1回4,000単位を点滴注射するか体外循環灌流液中に投与し、小児は1回2,000単位を目安とすることがすすめられている。大量輸血の際は遊離 Hb が産生されるが、1 l の輸血では 20~30 g の Hb が遊離し、全血清 Hp が1日に処理しうる Hg 量 20 g をこえるので適宜追加が必要となる。永田ら⁹⁾ は長時間体外循環時にはヒトハプトグロビンの大量投与を避けるため溶血防止剤 Poloxamer 188 との併用を行っている。

7. 副作用

大城ら⁷⁾ の研究によるとヒトハプトグロビン投与例253例では明らかな副作用は認められず、強いていえば低血圧と嘔吐が1例ずつにみられた。マウスの LD₅₀ は7,300単位と臨床常用量の約100倍に相当し、通常の臨床使用時の投与量では中枢神経系、自律神経系、呼吸循環系、腎機能、凝固線溶系に対し明確な作用はないものと考えられている。しかし Hp-Hb 複合体が肝で代謝されることにより、肝障害患者への慎重な投与が指摘されている。またモルモットでの PCA 抗体検出試験では抗原性の差異にもとづく抗体産生は確認されていないが、Hp の型別不一致による免疫反応にも注意する必要がある。

参考文献

- 1) Bunn, H. F. and Jandl, J. H.: The renal handling of hemoglobin. II. Catabolism. *J. Exptl. Med.* 129:925, 1969.
- 2) Laurell, C. B. and Nyman, M.: Studies on the serum haptoglobin level in hemoglobinemia and its influence on renal excretion of hemoglobin. *Blood* 12:493, 1957.
- 3) 大城 猛, 向井 清, 洪 性 徳他: ハプトグロビン投与による溶血性腎障害の防止 (その1). *最新医学*, 30: 656, 1975.
- 4) 大城 猛: 輸血に伴う血清 haptoglobin の推移. *最新医学*, 28: 358, 1973.
- 5) Ohshiro, T., Mukai, K. and Kosaki, G: Prevention of hemoglobinuria by administration of haptoglobin. *Res. Exp. Med.* 177:1, 1980.
- 6) 寺野由剛: ハプトグロビン (haptoglobin: Hp). *日本臨床*, 38: 1517, 1980.
- 7) 大城 猛, 神前王郎: 溶血性疾患に対するハプトグロビン療法. *基礎と臨床*, 18: 5913, 1984.
- 8) 長柄英男, 和田寿郎, 跡部正明他: 体外循環におけるハプトグロビン投与—ヘモグロビン尿の防止効果について—. *日胸外会誌*, 27: 257, 1979.
- 9) 永田昌久, 小林正治, 北川茂久他: Poloxamer 188 haptoglobin 併用による長時間体外循環時溶血防止効果. *人工臓器*, 13: 2238, 1975.
- 10) 大城 猛, 吉岡敏治, 鶴飼 卓: ハプトグロビン投与による溶血性腎障害の防止 (その3). *最新医学*, 30: 450, 1984.
- 11) 大城 猛, 神前王郎, 船越 哲: 高度溶血例に対するハプトグロビン療法. *最新医学*, 34: 1314, 1979.